

#2



REC'D	04 APR 2003
WIPO	PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0200849

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

Sanofi-Synthelabo, Párizs (FR),

Magyarországon

2002. 03. 06. napján 9753/02 iktatószám alatt,

Új vegyületek

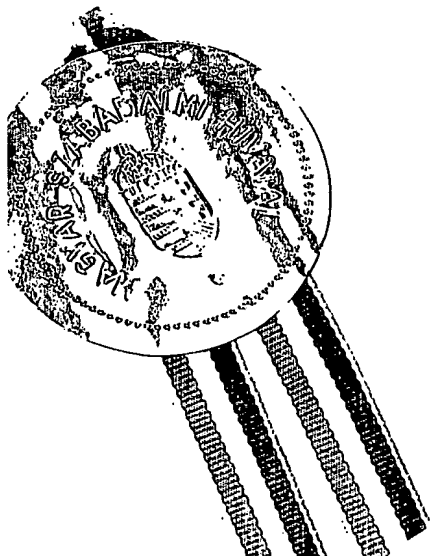
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2003. év 03. hó 12. napján

Szabó Emilné
A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

02 00849

2002-03-06

2002(1)

ELSŐBBSEGI PÉLDÁNY

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2002/4

Új vegyületek

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

Képviselő: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

Feltalálók:

Arányi Péter és társai nem egyenlő arányban

Bejelentés napja: 2002. 03. 06.

Jelen találmány tárgyát az (I) általános képletű dipeptidil-peptidáz-IV enzim inhibitor hatású vegyületek ezek sói, szolvátjai és izomerjei, az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények, az (I) általános képletű vegyületek terápiás alkalmazása, az (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárása és a (II), (III), (V), (VII), (VIII) és (IX) általános képletű új intermedierek képezik.

A dipeptidil-peptidáz-IV enzim (DPP-IV), mely azonos a CD26 jelű limfocita felszíni glikoproteinnel, egy 110k Dalton molekulatömegű polipeptid, mely az emlősök szöveteiben és szerveiben képződik. Ez az enzim többek között megtalálható a májban, a hasnyálmirigy szigeteiben, a vesekéregben, a tüdőben, a prosztatában és a vékonybél egyes szöveteiben. Továbbá jelentős mértékű DPP-IV aktivitás figyelhető meg a testfolyadékokban (például plazma, szérum, vizelet).

A DPP-IV egy szerin proteáz típusú enzim, mely egyedi specifitással rendelkezik, dipeptideket hasít le olyan peptidek N-terminálisáról, ahol az utolsó előtti aminosav elsősorban prolin, másodsorban alanin.

A DPP-IV enzim felelős a glucagonszerű 1-es peptid (GLP-1) és 2-es peptid (GLP-2) lebontásáért a szervezetben. A GLP-1 a hasnyálmirigy inzulintermelését erőteljesen serkenti, és így közvetlenül előnyös hatással van a glükóz homeosztázisra, ezért a DPP-IV inhibitorok alkalmasak a nem-inzulinfüggő diabetes mellitus (NIDDM) kezelésére.

Célul tűztük ki, új, hatékony és biztonságos DPP-IV inhibitorok előállítását.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek ahol R^1 jelentése

- nitrogénatomot tartalmazó egy- vagy kéttagú aromás gyűrű, előnyösen piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, kinolinil, izokinolinil, cinnolinil, ftalazinil, kinazolinil, kinoxalinil, benzimidazolil, indazolil, benzotiazolil, benzoizotiazolil, benzoxazolil és benzizoxazolil csoport, mely adott esetben egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált, a következő csoportok egy vagy két képviselőjével: 1-4 szénatomos alkil csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom, trihalogén-metil-csoport, metiltio-csoport, nitro-csoport, és ciano-csoport; vagy
- tienil vagy furil csoport, vagy
- p-toluolszulfonil csoport, vagy
- R_{1a} -CO acilcsoport, ahol R_{1a} 1-4 szénatomos alkil csoport, fenil, egy vagy több alkil- és/vagy alkoxi csoporttal, nitro-csoporttal, vagy halogénatommal helyettesített fenil, piridil, fenil-eténil, alkiléndioxi csoporttal helyettesített fenil-eténil vagy feniletil csoport, vagy piperidin-1-il, 4-(metil)piperazin-1-il, pirrolidin-1-il csoport;

B jelentése

- az (1) vagy (2) vagy (3) képletű csoport; vagy
- a (4) képletű csoport ahol m értéke 2 vagy 3; vagy
- az (5) képletű csoport – ahol R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, n értéke 2 vagy 3;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom;

R^3 jelentése fluoratom –

valamint sóik, izomerjeik és szolvátjaik

- és e vegyületek sói, izomerjei és szolvátjai jelentős előnyökkel rendelkeznek hatékonyság, stabilitás és toxicitás tekintetében. Összhangban az elfogadott terminológiával, a fluoro-pirrolidin 2-es szénatomjának konfigurációja előnyösen S, a 4-es szénatomé pedig S vagy R.

Különösen előnyösek az R^1 helyén pirazin-2-il és az 5-cianopiridin-2-il csoportot tartalmazó vegyületek, ahol R^2 valamint R^3 egyaránt fluoratom, B jelentése pedig piperidin-4-il, ilyenek például az 1- $\{[1-(\text{pirazin-2-il})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}$ acetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoropirrolidin és az 1- $\{[1-(5\text{-cianopiridin-2-il})\text{piperidin-4-il}]\text{amino}\}$ acetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro pirrolidin.

Találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek előállításakor úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű primer aminokat – ahol R^1 és B jelentése a fent megadott – alkilezzük a (III) általános képletű – ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott – klóracetil származékokkal, majd a kapott vegyületeket kívánt esetben sóvá vagy szolváttá alakítjuk (1. ábra).

Alkilezésnél a (III) általános képletű klóracetil vegyületeket feleslegben használjuk, a képződő sósavat különféle savmegkötő anyagok, előnyösen erős bázisok, például 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) ill. a superbázisként ismert, gyantához kötött 2-*terc*-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafoszforin (PBEMP) segítségével kötjük meg. A reakciót előnyösen 25 és 55 °C között végezzük.

A (II) általános képletű primer aminokat kétlépéses reakcióban állítjuk elő (2. ábra). Először a kiindulási anyagként (IV) általános képletű – ahol Y jelentése hidrogénatom, acetyl, vagy *tert*-butoxikarbonil csoport – ciklusos szekunder aminokat arilezzük előnyösen a (X) képletű – ahol R^1 jelentése a fent megadott, X jelentése halogénatom- arilhalogenidekkel: az arilezést az R^1 jelentésének függvényében poláros, protikus vagy aprotikus oldószerekben végezzük 25 és 150 °C között, előnyösen alkoholokban (etanol, *n*-butanol, *n*-pentanol), vagy mikrohullámú készülékben oldószer nélkül, savmegkötőként az amin feleslegét vagy DBU-t alkalmazva.

Kiindulási anyagként irodalomból ismert (IV) általános képletű szabad aminokat, vagy védett ciklusos szekunder aminokat használjuk 4-acetamino-piperidint B = (1) képlet, Y = COCH₃) (Chem. Abstr. 1996, 64, 6664); 4-*tert*-butoxikarbonilamino-piperidint B = (1) képlet, Y = COOC(CH₃)₃ (J. Med. Chem. 1999, 42, 2706); 3-(S)-*tert*-butoxikarbonilamino-piperidint B = (2) képlet és 3-(S)-*tert*-butoxikarbonil-amino-pirrolidint B = (3) képlet (Synth. Comm. 1998, 28, 3919); (Y = COOC(CH₃)₃) az utóbbi két esetben);

3-*exo*-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oktánt, 3-*endo*-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oktánt (B = (4) képlet, m = 2 (J. Med. Chem. 1991, 34, 656), valamint 3-*exo*-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-9-azabicyclo[3.3.1]nonánt és 3-*endo*-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-9-azabicyclo[3.3.1]nonánt B = (4) képlet, m = 3 (J. Med. Chem. 1993, 36, 3720) (Y = COOC(CH₃)₃);

diaminoetánt (B = (5) képlet, ahol $R^4 = H$, $n = 2$, $Y = H$); diaminopropánt (B = (5) képlet, ahol $R^4 = H$, $n = 3$, $Y = H$); *N*-metil-*N'*-(*terc*-butoxikarbonil)-diaminoetánt (B = (5) képlet, ahol $R^4 = Me$, $n = 2$, $Y = COOC(CH_3)_3$) (J. Med. Chem. 1990, 33, 97); *N*-metil-*N'*-(*terc*-butoxikarbonil)-diaminopropánt (B = (5) képlet, ahol $R^4 = Me$, $n = 3$, $Y = COOC(CH_3)_3$); (Org. Lett. 2000, 2, 2117).

A második lépésben az (V) általános képletű – ahol R^1 és B jelentése a fent megadott - arilezett aminokról savas hidrolízissel eltávolítjuk az Y védőcsoportot. A reakció vizes sósavban, vagy sósavas etanolban 25-78 °C között lejátsszódik és így kapjuk a (II) általános képletű – ahol R^1 és B jelentése a fent megadott – alifás és ciklusos primer aminokat.

Amennyiben az R^1 csoport jelentése R_{1a} -CO acilcsoport, akkor a (IV) általános képletű vegyületeket, - ahol Y jelentése *terc*-butoxikarbonil csoport – reagáltatjuk R^{1a} -COZ általános képletű savszármazékokkal, ahol Z jelentése egy kilépőcsoport (előnyösen klóratom), előnyösen 0°C körüli hőmérsékleten, savmegkötőként valamilyen szerves bázist, - előnyösen trietilamint – alkalmazva. A kapott (V) általános képletű vegyületekről az Y védőcsoportot savas körülmények között lehasítjuk, előnyösen trifluorecetsav diklórmétános oldatát alkalmazva 0 –30°C között, és így jutunk a (II) általános képletű aminokhoz, amelyeknél R^1 jelentése R_{1a} -CO csoport.

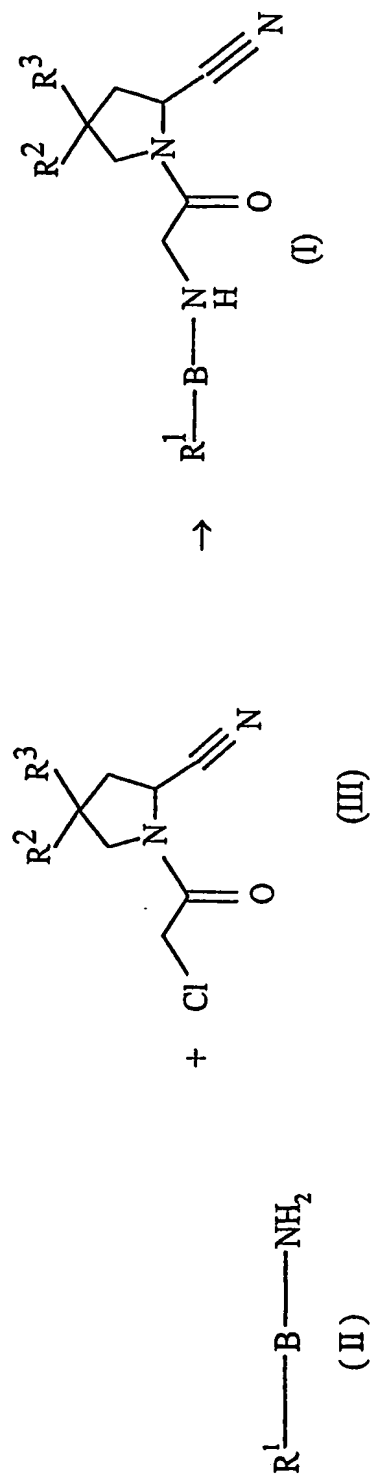
A (III) általános képletű klóracetil-ciano vegyületeket – ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott - négylépéses reakcióban állítjuk elő (3. ábra).

A kiindulási vegyületek olyan (VI) általános képletű fluoro-prolin előnyösen L-fluoro-prolin származékok, ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott, s amelyek nitrogénje *tert*-butoxikarbonil csoporttal védett. Ezek a vegyületek irodalmi módszerrel előállíthatók (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169). Az első lépésben pivaloil kloriddal vegyes anhidridet képzünk, majd vizes ammóniával kialakítjuk a (VII) általános képletű – ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott - karbamoil-származékokat. A reakciót előnyösen halogénezett oldószerben (CHCl_3 , CH_2Cl_2), 0 – 25 °C-on végezzük.

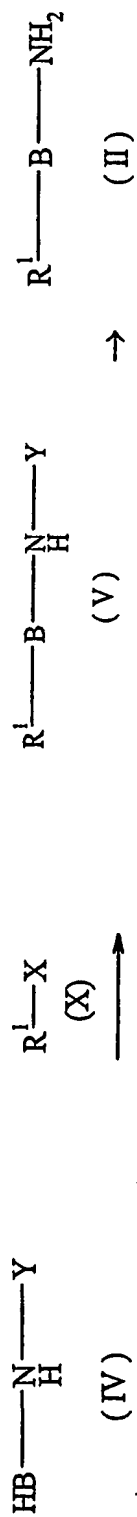
A második lépésben a *tert*-butoxikarbonil csoportot sósavas etanolban távolítjuk el. A hidrolízis 0-25°C-on megy végbe és a (VIII) általános képletű – ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott - karboxamidok hidrokloridja képződik.

Az így kapott (VIII) általános képletű fluoro-pirrolidin-karboxamidokat a harmadik lépésben klóracetilkloriddal acilezzük, előnyösen 0°C-on, halogénezett oldószerben (CHCl_3 , CH_2Cl_2). Ekkor a (IX) általános képletű – ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott - klóracetil-karbamoil származékok képződnek.

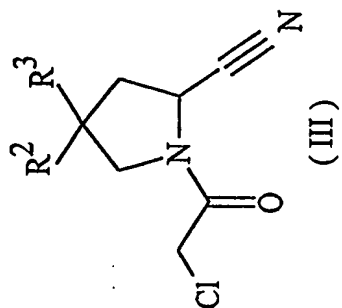
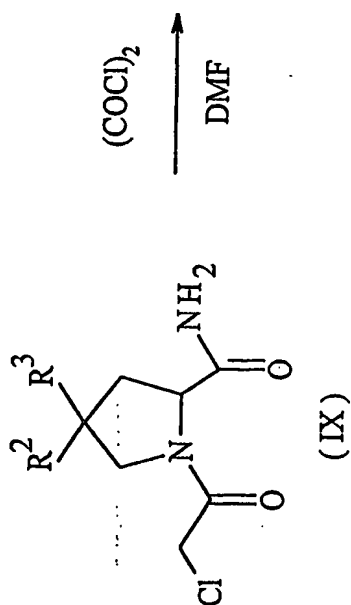
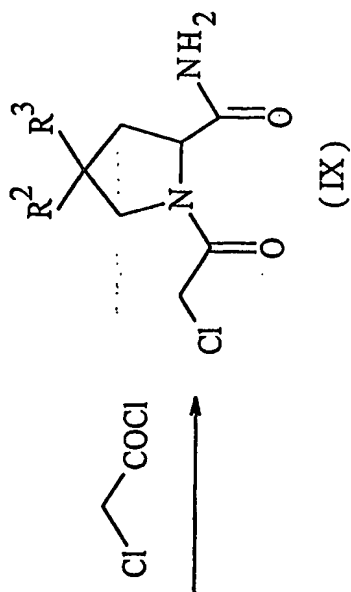
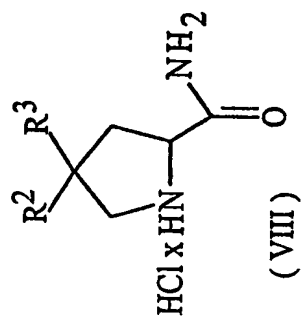
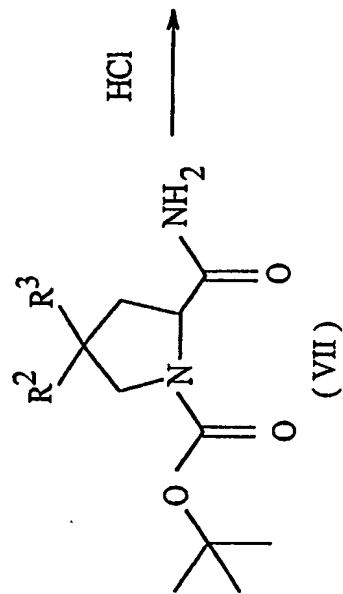
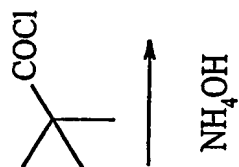
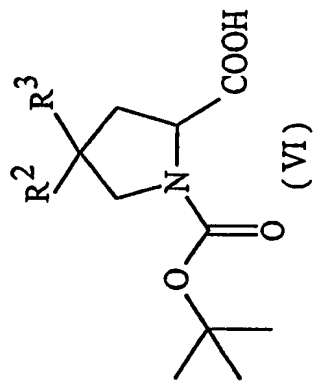
A negyedik lépésben a (IX) általános képletű klóracetil-karbamoil-származékokat dehidratálva jutunk a (III) általános képletű – ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott - klóracetil-ciano vegyületekhez. A dehidratálást előnyösen oxalil-klorid és DMF jelenlétében végezzük acetonitrilben 0 °C alatt.



1. ábra



2. ábra



3.ábra

Biológiai vizsgálatok

DPP-IV enzyme inhibitory activities of the compounds with the general formula

(I) were determined by the following method:

Applied conditions of the assay:

DPP-IV. source: solubilized crude extractum from CaCo/Tc-7 cells
 content: 0.8-1 µg/assay

Substrate: H-Gly-Pro-AMC (Bachem)

Reaction: 1 hour preincubation with samples at 37 °C ,
 30 min reaction time at 37 C°

Stop solution: 1M Na-acetate buffer (pH=4.2)

Reaction mixture: 10 µl enzyme solution
 10µl test compound or assay buffer
 55µl assay buffer
 25µl substrate
 300µl stop solution

Measurement: spectrofluorometric determination by Tecan plate reader
 (Ex: 360nm Em: 465nm)

The reaction of the DPP-IV enzyme and the H-Gly-Pro-AMC substrate is recorded by the liberation of AMC (7-amino-4-methyl coumarin) at 37 °C in

100 mM Tris-HCl, pH=7.5 (assay buffer). Standard curve of AMC is linear up to 31.25 μ M concentration, that is why we used the relative fluorescence unit (RFU) of AMC formed. It is detected using 360 nm excitation and 465 emission filters (30 μ s integration time, Gain 25, No. of Flashes 50) by Tecan Spectrofluor Plus plate reader. Under these conditions enzyme reaction is linear for at least 30 min, and the enzyme dependence is linear up to 2.5 μ g protein (up to 700 RFU). Using 1-0.8 μ g of extracted protein K_m for H-Gly-Pro-AMC is 50 μ M. Higher than 500 μ M substrate concentration caused fluorescent detection problems (inner filter effect) that can be solved by dilution of the samples.

The assay is designed to detect as efficiently as possible the active inhibitors using a 60 min preincubation time at 37 °C. The assay is conducted by adding 0.8-1 μ g protein extract in 10 μ l enzyme solution (using assay buffer: 100 mM Tris-HCl, pH=7.5) to the wells containing the test compounds in 10 μ l volume and the 55 μ l assay buffer (65 μ l assay buffer in the case of controls). After the preincubation period, the reaction is started by the addition of 25 μ l 1mM H-Gly-Pro-AMC substrate solution (250 μ M final concentration). The final test volume is 100 μ l and the test solution contains 1% DMSO coming from the test compounds solution. Reaction time is 30 min at 37 °C, and the reaction is stopped by adding 300 μ l 1M Na-acetate buffer, pH= 4.2. The fluorescence (RFU) of AMC formed is detected using 360 nm excitation and 465 emission

filters in Tecan spectrofluor Plus plate reader (30 μ s integration time, Gain 25 No. of Flashes 50).

Inhibition % are calculated using the RFU of control and RFU of blank.

A találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek enzim inhibitor hatására jellemző IC_{50} értékek 100 nM alattiak. Az (I) általános képletű vegyületek, sóik, szolvátjaik, izomerjeik önmagában ismert módszerekkel orálisan vagy parenterálisan alkalmazható gyógyszerkészítménnyé alakíthatók egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozó vagy segédanyaggal keverve.

Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa számos tényezőtől függ, így a kezelendő személy betegségének természetéből és súlyosságától, az alkalmazás módjától és a konkrét vegyülettől.

Találmányunk további részleteit a következő példákban mutatjuk be anélkül, hogy oltalmi igényünket ezekben leírtakra korlátoznánk.

1. Példa:

1- {[1-(Pirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}acetyl-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-
pirrolidin

Az (I) általános képletben R^1 jelentése pirazin-2-il csoport, B jelentése piperidin-4-il csoport (1) képlet, R^2 és R^3 jelentése fluoratom.

a.) 1-(Pirazin-2-il)-4-acetamino-piperidin (V) általános képlet - ahol Y = $COCH_3$, B jelentése (1) képletű csoport.

0,45 ml (5 mmól) klórpirazin 15 ml *n*-pentanollal készült oldatához adunk 1,6 g (10 mmól) 4-acetamidopiperidin monohidráttal. Az elegyet 14 órán át forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot etilacetát-metanol-25%-os vizes ammónia 17:3:1 arányú elegyével oszlop-kromatográfiásan tisztítva 0,81 g (76 %) fenti terméket kapunk. O.p.: 158-160 °C. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.34 (dq, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.03 (dt, 2H), 3.74-3.89 (m, 1H), 4.21 (td, 2H), 7.77 (d, 1H, 3'-H), 7.80 (s, 1H, NH), 8.05 (dd, 1H, 5'-H), 8.31 (d, 1H, 6'-H).

b.) 1-(Pirazin-2-il)-4-amino-piperidin (II) általános képlet – ahol R^1 és B jelentése a fenti

697 mg (3,2 mmól) 1-(pirazin-2-il)-4-acetamino-piperidint 15 ml 2N sósavban oldunk és 8 órán át forralunk. Az elegyet ezután lehűtjük, 20 %-os NaOH oldattal lúgosítjuk és 4 x 20 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az

egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepárlás után a terméket sárga, kristályos anyagként kapjuk: 292 mg (52 %). Op.: 113-115°C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6\text{-CDCl}_3$): δ 1.09-1.36 (m, 2H), 1.78 (d, 2H), 2.78-3.31 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, 3'-H), 8.03 (dd, 1H, 5'-H), 8.29 (d, 1H, 6'-H).

A fenti termékhez juthatunk úgy is, ha 0,71 ml (8 mmól) klórpirazint és 1,4 g (7 mmól) 4-*terc*-butoxikarbonilamino-piperidint és 1,27 ml (8,5 mmól) DBU-t forralunk 40 ml *n*-pentanolban 18 órán át. Az oldatot bepároljuk és EtOAc-*n*-hexán-kloroform 3:1:1 arányú elegyével oszlopkromatográfiásan tisztítva 1,10 g 1-(pirazin-2-il)-4-*terc*-butoxikarbonilamino-piperidint (V) általános képlet, ahol $\text{Y} = \text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ kapunk. O.p.: 132-133 °C. Ezt 20 ml sósavas etanolban 4 órán át kevertetjük szobahőn, az oldatból kivált termék 0,5 g (70 %) 1-(pirazin-2-il)-4-amino-piperidin hidroklorid, melyből lúgosítással 390 mg (80 %) fent leírt termék képződik.

c.) 1-(*terc*-Butoxikarbonil)-2-(S)-karbamoil-4,4'-difluoro-pirrolidin (VII)
általános képlet – ahol R^2 és R^3 jelentése fluoratom

5,7 g (22,7 mmól) 1-(*terc*-butoxikarbonil)-4,4'-difluoro-2-(S)-prolint feloldunk 57 ml diklórmétánban és 3,8 ml (27,2 mmól) trietilamint adunk hozzá. A kapott elegyhez -15 °C-on becsepegtetünk 3 ml (25 mmól) pivaloil-kloridot, ezen a hőfokon kevertetjük további 1 órán át, majd becsepegtetünk 7 ml 25 %-os vizes ammónia-oldatot és további 1 órát kevertetjük. A reakcióelegyet vízzel, 1 *N* NaOH oldattal, majd újra vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Dietiléterből 3,94 g (69%) fenti termék

kristályosodik ki. O.p.: 136-138 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (s, 9H); 2.3-2.9 (m, 3- CH_2), 3.69 (br, minor) + 3.86 (m, major)(5- CH_2), 4.53 (br, 2-CH). 6,0 (br, major) + 6,81 (br, minor)(NH_2).

d.) 4,4'-Difluoro-pirrolidin-2-(S)-karboxamid hidroklorid (VIII) általános képlet – ahol R^2 és R^3 jelentése fluoratom

3,93 g (15,7 mmól) 1-*terc*-butoxikarbonil-2-(S)-karbamoil-4,4'-difluoro-pirrolidint feloldunk 75 ml 25%-os sósavas etanolban és 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A kapott szuszpenzióhoz 150 ml dietilétert adunk, majd a fehér kristályos anyagot kiszűrjük. Így 2,55 g (87 %) fenti terméket kapunk. O.p.: 232-233 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.43-2.51 (m, minor) + 2.81-3.05(m, major)(3- CH_2), 3.71 (t, 2H, 5- CH_2), 4.46 (t, 1H, 2-CH), 7.81 (s, 1H,) + 8.12(s, 1H)(NH_2), 10.12 (br, 2H, NH_2^+).

e.) 1-Klóracetil-2-(S)-karbamoil-4,4'-difluoro-pirrolidin (IX) általános képlet – ahol R^2 és R^5 jelentése fluoratom

2.54 g (13.6 mmól) 4,4'-difluoro-pirrolidin-2-(S)-karboxamid hidrokloridot elszuszpendálunk 25 ml diklórmétánban, majd 4,1 ml (29,3 mmól) trietilamint és 4 mg (0,03 mmól) 4-dimetilaminopiridint adunk hozzá. A kapott elegyhez -10 °C alatt becsepegtetünk 1,2 ml (15 mmól) klóracetilklorid 20 ml diklórmétánnal készült oldatát. Kevertetés 1 órán át, majd a szuszpenziót 450 ml etilacetátra öntjük, a kivált trietilamin hidrokloridot kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és kloroform-metanol 4:1 arányú elegyével

kromatográfiásan tisztítjuk. Így 3.0 g (97%) szintelen olajként kapjuk a fenti terméket. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.34-2.52 (m, 1H) + 2.66-2.83(m, 1H)(3- CH_2), 4.07-4.29 (m, 2H, 5- CH_2), 4.40(qv, 2H, CH_2Cl), 4.71 (m, 1H, 2-CH), 7.17 (br, 1H,) + 7.42(d, 1H)(NH_2).

f.) 1-Klóracetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin (III) általános képlet – ahol R^2 és R^3 jelentése fluoratom

340 mg (1,5 mmól) 1-klóracetil-2-(S)-karbamoil-4,4'-difluoro-pirrolidint feloldunk 10 ml acetonitrilben és hozzáadunk 0,15 ml dimetilformamidot. Az elegyet - 25 °C-ra hűtjük és becsepegtetjük 0,15 ml (1,73 mmól) oxalilklorid 2 ml acetonitrillel készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük, majd bepároljuk. A maradékot diklórmétánban oldjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot CHCl_3 -MeOH 9:1 arányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. Így 209 mg (67 %) sárga olajként kapjuk a kívánt terméket. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.76-2.98 (m, 2H, 3- CH_2), 3.92-4.26 (m, 2H, 5- CH_2), 4.46(qv, 2H, CH_2Cl), 5.11 (m, 1H, 2-CH).

g.) 1-[[1-(Pirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}acetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin dihidroklorid

63 mg (0,32 mmól) 1-(pirazin-2-il)-4-amino-piperidint és 65 mg (0,32 mmól) 1-klóracetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin feloldunk 20 ml acetonitrilben és hozzáadunk 285 mg (0,73 mmól) PBEMP-t. Az elegyet 8 órán

át 55 °C-on kevertetjük, majd a gyantát kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot CHCl₃-MeOH 9:1 arányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. A fenti terméket 72 mg (60 %) szintelen olajként lapjuk, melyből sósavas éterrel dihidroklorid sót képzünk. Op: 146-147 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.54 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 4H), 4.20-4.25 (m, 4H), 4.55 (d, 2H), 5.20 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H); 9.38 (br, 2H).

2. Példa:

1-{{[1-(5-Cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]amino}acetyl-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin dihidroklorid

Az (I) általános képletben R¹ jelentése 5-cianopiridin-2-il csoport, B jelentése az (1) képletű csoport, R² és R³ jelentése fluoroatom.

Az 1. példában leírtak alapján állítottuk elő a fenti vegyületet úgy, hogy klórpirazin helyett 5-ciano-2-klórpiridint alkalmazunk. A kívánt címszerinti vegyületet fehér kristályok alakjában kapjuk az 1. példában leírthoz hasonló hozammal. O.p.: 146-147 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.56 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 2.92 (m, 4H), 4.20 (m, 4H), 4.55 (d, 2H), 5.20 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.38 (d, 1H).

3. példa

1-{[8-(Pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-exo-amino}acetyl-2-(S)-
ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin

Az (I) általános képletben R^1 jelentése pirazin-2-il csoport, B jelentése az (5) képletű csoport - ahol m értéke 2, R^2 és R^3 jelentése fluoratom.

a.) 3-exo-[(*tert*-Butoxikarbonil)amino]-8-(pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]-
oktán (V) általános képlet – ahol B jelentése (5) képletű csoport – ahol
m értéke 2, Y jelentése $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ csoport

0,54 ml (6 mmól) klórpirazin, 1,13 g (6 mmól) 3-exo-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oktán és 0,97 ml (6.5 mmól) diazabicyclo[5.4.0]undecén 40 ml *n*-pentanollal készült odatát 50 órán át forraljuk. A kapott elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot diklórmetánban oldjuk, vízzel mossuk és nátriumszulfáton szárítjuk. Kromatográfiás tisztítás után (etilacetát-*n*-hexán-kloroform 3:1:1) 0,55 g (36 %) fent nevezett anyagot kapunk. Op.: 122-123 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.34 (s, 9H); 1.44-1.66 (m; 2H), 1.67-1.99 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H).

b.) 3-exo-Amino-8-(pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán (II) általános
képlet – ahol R^1 és B jelentése a fenti a.) lépésben megadott

385 mg (1.26 mmól) 3-*exo*-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-8-(pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktánt 20 ml 12%-os sósavas etanollal kevertetjük szobahőmérsékleten 3 órán át. A kapott fehér szuszpenzióhoz 20 ml vizet adva oldatot kapunk, melyet pH>10 értékig lúgosítunk 40%-os káliumhidroxid oldattal, majd ezt diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton (etilacetát-metanol-25%-os vizes ammónia 7:3:1) tisztítva 167 mg (65%) olajos anyagként kapjuk a fenti terméket. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.29 (t, 2H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.84-2.00 (m, 2H), 3.12 (sp, 1H), 4.57 (dd, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H).

c.) 1-{[8-(Pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktan-3-il]-*exo*-amino}acetyl-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin dihidroklorid

167 mg (0,82 mmól) 3-*exo*-amino-8-(pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktánt és 170 mg (0,815 mmól) 1-klóracetyl-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidint feloldunk 20 ml acetonitrilben és hozzáadunk 600 mg (1,6 mmól) PBEMP-t. Az elegyet 16 órán át 55 °C-on kevertetjük, majd a takarító gyantát kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot CHCl₃-MeOH 9:1 arányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. Sósavas etanollal történő savanyítás és dietiléteres kicsapás után sárga kristályos anyagként kapjuk a fenti terméket: 88 mg (24 %), op: 238-240 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.70-1.82 (m, 4H),

1.95-2.15 (m, 4H), 2.79-3.01 (m, 2H), 3.94-4.27 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.01 (bs, 2H).

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek - ahol

R^1 jelentése

- nitrogénatomot tartalmazó egy- vagy kétagú aromás gyűrű, előnyösen piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, kinolinil, izokinolinil, cinnolinil, ftalazinil, kinazolinil, kinoxalinil, benzimidazolil, indazolil, benzotiazolil, benzoizotiazolil, benzoxazolil és benzizoxazolil csoport, mely adott esetben egymástól függetlenül mono- vagy diszubsztituált, a következő csoportok egy vagy két képviselőjével: 1-4 szénatomos alkil csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom, trihalogén-metil-csoport, metiltio-csoport, nitro-csoport, és ciano-csoport; vagy
- tienil vagy furil csoport, vagy
- p-toluolszulfonil csoport, vagy
- R_{1a} -CO acilcsoport, ahol R_{1a} 1-4 szénatomos alkil csoport, fenil, egy vagy több alkil- és/vagy alkoxi csoporttal, nitro-csoporttal, vagy halogénatommal helyettesített fenil, piridil, fenil-eténil, alkiléndioxi csoporttal helyettesített fenil-eténil vagy feniletil csoport, vagy piperidin-1-il, 4-(metil)piperazin-1-il, pirrolidin-1-il csoport;

B jelentése

- az (1) vagy (2) vagy (3) képletű csoport; vagy

- a (4) képletű csoport ahol m értéke 2 vagy 3; vagy
 - az (5) képletű csoport – ahol R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, n értéke 2 vagy 3; R^2 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom; R^3 jelentése fluoratom –
- valamint sóik, izomerjeik és szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol R^1 jelentése pirazin-2-il vagy ciano-csoporttal szubsztituált piridil-csoport, B jelentése piperidin-4-il csoport, R^2 és R^3 jelentése fluoratom – valamint sóik, izomerjeik és szolvátjaik.

3. 1-{{1-(Pirazin-2-il)piperidin-4-il}amino} acetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin.

4. 1-{{1-(5-Cianopiridin-2-il)piperidin-4-il}amino} acetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin.

5. 1-{{8-[Pirazin-2-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il}-exo-amino} acetil-2-(S)-ciano-4,4'-difluoro-pirrolidin.

6. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű – ahol R^1 , B, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyületet, vagy

izomerjét, vagy szolvátját tartalmazza szabad formában vagy sója alakjában legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal együtt.

7. Eljárás az (I) általános képletű – ahol R^1 , B, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű – ahol R^1 és B jelentése a fent megadott – vegyületek valamely (III) általános képletű – ahol R^2 és R^3 jelentése a fent megadott – vegyülettel reagáltatunk és a kapott (I) általános képletű vegyületet vagy sóját kinyerjük a reakcióelegyből.

8. Egy (I) általános képletű vegyület – ahol R^1 , B, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására, mely alkalmas DPP-IV enzim aktivitásának gátlására, és így DPP-IV enzim koncentrációjával kapcsolatos betegségek kezelésére.

9. Eljárás DPP-IV enzim gátlására, illetve DPP-IV enzim koncentrációjával kapcsolatos betegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk terápiásan hatékony mennyiségben szabad formájában vagy sói alakjában.

10. A (II) általános képletű vegyületek – ahol R^1 és B jelentése az 1. igénypontban megadott – és izomerjeik és sóik.

11. A (II) általános képletű vegyületek – ahol R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott és izomerjeik.

12. Az (V) általános képletű vegyületek - ahol R^1 és B jelentése az 1. igénypontban megadott, - Y jelentése acetyl vagy *terc*-butoxikarbonil-csoport - és izomerjeik és sóik.

13. A (VII) általános képletű vegyületek – ahol R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – és izomerjeik.

14. A (VIII) általános képletű vegyületek – ahol R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – és izomerjeik és sóik.

15. A (IX) általános képletű vegyületek – ahol R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – és izomerjeik.

Q.

A Bejelentő helyett a Meghatalmazott:

sanofi-synthelabo

78. **CHINOLIN**

CHINOLIN, R.I.

Sanofi-Synthelabo vállalatcsoporthoz tartozó

[Handwritten signature]

P02 00849

2002/4

Új vegyületek

3/3

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

NYOMDAPÉLDÁNY
sanofi-synthelabo

78. ~~CHINQUIN~~

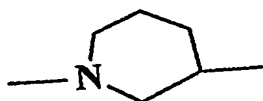
CHINQUIN PL

Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tag

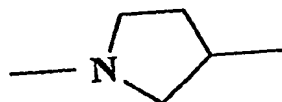
(1)



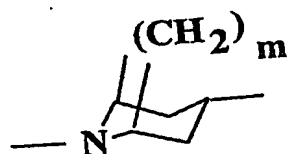
(2)



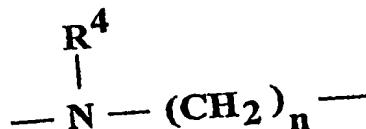
(3)



(4)



(5)



Új vegyületek

P02 00849

2002/4

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

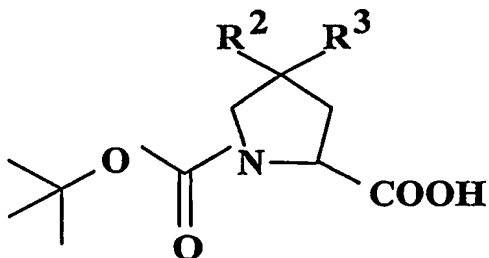
3/2

sanofi-synthelabo

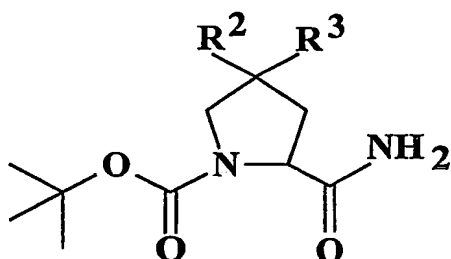
78. ~~CHINOIN~~

CHINOIN PI.

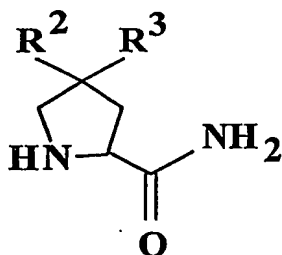
Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tag!



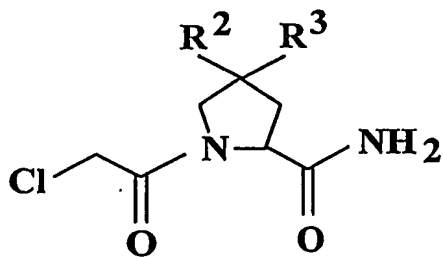
(VI) *Madame*



(VII)



(VIII)



(IX)

R¹ — X

(X)

P02 00849

NYOMDAPÉLDÁNY

Új vegyületek

2002/4

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

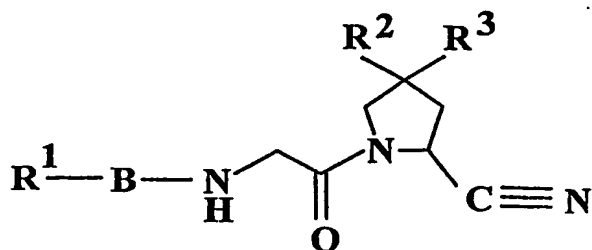
3/1

sanofi-synthelabo

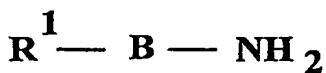
78. ~~CHINOIN~~

CHINOIN PI.

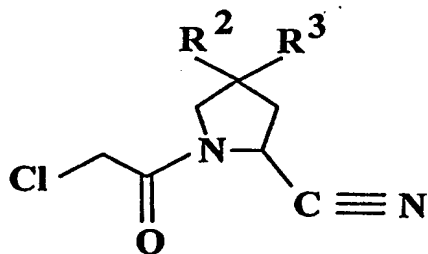
Sanofi-Synthelabo: vállalatsszponzor tag



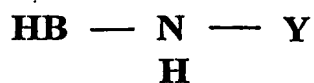
(I) *Madame*



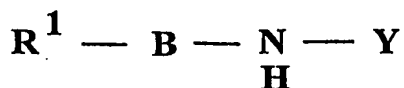
(II)



(III)



(IV)



(V)

10/1